

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Josefa Školy, studenta doktorského studijního programu (Ph.D.) v oboru chirurgie na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové

MUDr. Josef Škola předložil disertační práci, kterou bude obhajovat s cílem získat vědecký titul Ph.D. v oboru Chirurgie na výše zmíněné lékařské fakultě. Tato práce má celkem 106 stran, sestává z úvodu, teoretické části, praktické části a závěru. Má 9 příloh a odkazuje na 136 odborných publikací ve formě referencí. **Po formální stránce dizertační práce MUDr. Josefa Školy splňuje požadavky kladené na disertační práci a svým rozsahem tomuto účelu zcela jistě odpovídá**, dle mého soudu patří spíše rozsahově k nadprůměrným.

Tématem práce je: “Získaný deficit fibrinogenu u pacientů se závažnými traumaty a jeho včasná detekce”, nicméně poměrně široce se věnuje celé problematice traumatem indukované koagulopatie (TIC). Práci samotné předcházela souhrnná publikace na téma TIC v českém recenzovaném periodiku a souhrn vlastních výsledků práce byl rovněž publikován v zahraničním impaktovaném časopise (Journal of Clinical Medicine, 2023). Na obě publikace autor ve své práci odkazuje formou reference.

Práci hodnotím jednoznačně pozitivně. MUDr. Škola v ní prokazuje, že si osvojil všechny teoretické znalosti v oblasti, kterou se práce zabývá. Jakkoli se tématu věnuje primárně z pohledu intenzivisty, je patrné, že velmi dobře zvládl danou problematiku i z pohledu patofyziologie, hematologie, farmakologie, interní medicíny i traumatologie. Právě tento mezioborový přístup a široký záběr - a tím pádem i komplexní pohled na problematiku TIC - velmi oceňuji. Kolega tak jednoznačně prokázal, že je schopen práce s literárními údaji, jejich kritického hodnocení i smysluplné syntézy literárně získaných poznatků nejen pro klinickou praxi, ale i pro vlastní vědecké bádání, návrh hypotézy a přípravu celého konceptu vědecké práce.

V praktické části (nazvané Klinická studie) prezentuje soubor 322 pacientů ze dvou regionálních traumacenter, z nichž bylo finálně analyzováno v prospektivní studii schválené příslušnými etickými komisemi 264 subjektů. Na otázku položenou v úvodu studie (*Je možno šokový index považovat za parametr, který je schopen identifikovat pacienty se závažným úrazem, kteří budou mít při příjmu do traumacentra vstupní hladinu fibrinogenu 1,5 g.l-1 nebo nižší a budou tak v souladu s platným doporučením indikováni k substituční léčbě?*) na základě vlastního a originálního výzkumu nachází odpověď (*Byla ověřena možnost využití šokového indexu jako prediktoru závažné hypofibrinogenemie vedoucí k cílené substituční léčbě. Významná je zejména jeho vysoká negativní prediktivní hodnota*). Tím pádem autor prokázal schopnost položit si vědecký dotaz (zformulovat hypotézu), stanovit si plán na její potvrzení/či vyloučení (včetně plánu statistického hodnocení), shromáždit dostatečný soubor pacientů, jejich data kriticky vyhodnotit a na vědecký dotaz odpovědět na základě evidence, kterou výše uvedeným způsobem získal

Proto se domnívám, že MUDr. Josef Škola splnil všechny teoretické i praktické požadavky kladené na dizertační práci a tuto práci doporučuji k obhajobě.

K dané práci mám tyto komentáře a dotazy na autora:

Komentáře:

- 1) Na straně 20 autor zmiňuje, že AT (antitrombin) je méně potentní v inhibici koagulačních faktorů vázaných již na povrch buněk. Jeho aktivita tedy ovlivňuje zejména ty koagulační faktory, které na povrch vázány nejsou a brání tím zejména rozvoji nekontrolované koagulace mimo místo poranění.
- 2) Na straně 22 autor hovoří o příčinách dysfibrinogenemie a uvádí zejména jaterní onemocnění. Jakkoli to vyplývá z nadpisu podkapitoly 5.3, doporučuji případně v podobných situacích i přímo v dané větě zmínit, že se jedná o příčiny hypofibrinogenemie získané. Je to ale jen komentář formální.
- 3) Na straně 31 autor správně zmiňuje lepší výpovědní hodnotu FDP týkající se posouzení přítomnosti nejen Fibrin, ale i Fibrinogen degradačních produktů a tedy posouzení fibrinu i fibrinogenolýzy, oproti výpovědní hodnotě D dimmerů. To má vliv i na vyšší asociaci tohoto parametru se závažností poranění dle ISS. Je však také pravdou, že vyšetření FDP je v poslední době v mnoha laboratořích opouštěno a není tak vždy dostupné.

Dotazy:

- 1) Na straně 26 autor uvádí, že u většiny pacientů s TIC je fibrinolýza ukončena v řádu jednotek hodin. U těch, kde v blokování fibrinolýzy dojde příliš brzy (do jedné hodiny) je vyšší riziko úmrtí (2-6x). **Jak tedy autor vysvětluje ze studií patrný pozitivní efekt včasného podání antifibrinolytik na mortalitu pacientů s traumatem a závažným krvácením?**
- 2) **Jaké zásadní limitace vidí autor při použití viskoelastických metod (VES) jako screeningu koagulopatie (včetně hypofibrinogenemie)?** Právě jejich zavedení vedlo k významnému zkrácení doby obratu (TAT) laboratorních vyšetření hodnotících krevní srážení, neboť se jedná o POC metodu využívající vzorek plné krve. **Jaký je přínos šokového indexu tam, kde jsou tato vyšetření rutinně dostupná? Dá se např. říci, že u osob s „negativním“ šokovým indexem není díky jeho vysoké negativní prediktivní hodnotě třeba VES provádět?**
- 3) **Jaké autor předpokládá procento pacientů s hypofibrinogenemií v běžné populaci osob s traumatem? Domnívá se, že je větší, než v jeho vzorku (4,2%)? Jestliže ano, proč?**
- 4) Na straně 71 autor hovoří o selekci pacientů přijatých pouze cestou letecké záchranné služby a vyzdvihuje „compliance“ posádek LZS. **Pakliže by byla „compliance“ posádek pozemní záchranné služby významně nižší, dá se na použití šokového indexu jako screeningového nástroje spolehnout? Co by případně autor navrhoval změnit/vložit do standardních postupů složek IZS, aby bylo možno do rutinní praxe používání šokového indexu zavést?**

Doporučuji aby zodpovězení dotazů bylo součástí diskuze v rámci obhajoby dizertační práce.

V Brně, dne 28.11. 2023



Doc. MUDr. Jan Blatný, PhD

Fakultní nemocnice Brno a LF Masarykovy Univerzity Brno, ČR

Nemocnica Bory, Bratislava, SK